

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-70412

(43) 公開日 平成5年(1993)3月23日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 215/30		6742-4H		
B 0 1 J 31/24	X	8516-4G		
C 0 7 B 53/00	B	7419-4H		
C 0 7 C 213/00				
// C 0 7 B 61/00	3 0 0			

審査請求 未請求 請求項の数1(全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平3-310278

(22) 出願日 平成3年(1991)9月13日

(71) 出願人 390010205

富士薬品工業株式会社

富山県高岡市長慶寺530番地

(71) 出願人 000116367

阿知波 一雄

静岡県静岡市上沓谷町15-5

(72) 発明者 阿知波 一雄

静岡県静岡市上沓谷町15-5

(72) 発明者 油谷 政和

富山県高岡市長慶寺530番地 富士薬品工業株式会社内

(54) 【発明の名称】 光学活性なβ-アミノアルコールの製造方法

(57) 【要約】

【目的】 光学活性な3-アミノ-1-フェニルプロパノール類を効率よく製造する。

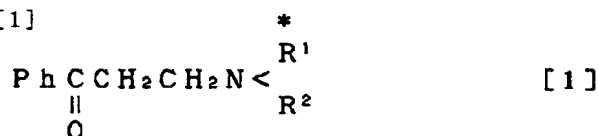
【構成】 1-フェニル-3-アミノプロパノン類の鉍酸塩を不斉水素化するにあたり、触媒として使用する金属錯体化合物における配位子として光学活性N-置換-2-ジアリールホスフィノメチル-4-ジシクロヘキシルホスフィノピロリジン類を用いることにより、光学活性な3-アミノ-1-フェニルプロパノール類の鉍酸塩を効率よく製造する。

1

2

【特許請求の範囲】

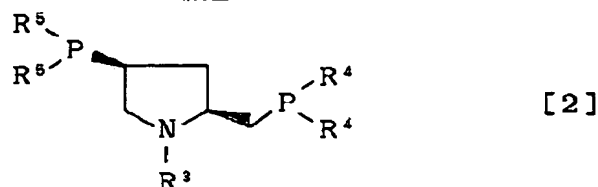
【請求項1】 下記一般式〔1〕



（式中、Phはフェニル基であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>はそれぞれ異なるか又は同一である、水素原子、炭素数1～4である低級アルキル基又はベンジル基を表わす）で表わされる1-フェニル-3-アミノプロパノンの鉍酸塩を、※10

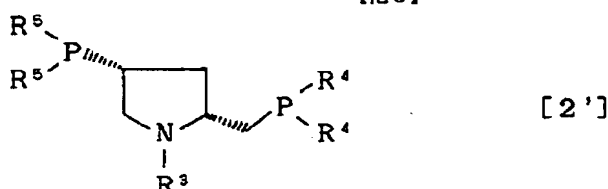
※不斉水素化するにあたり、触媒として使用する金属錯体化合物における配位子として、一般式〔2〕

【化2】



又は、一般式〔2'〕

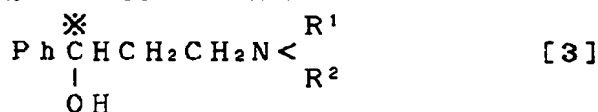
【化3】



（式中、R<sup>3</sup>は水素原子、-COR'、-COOR''、-CONHR'''であり、R'、R''及びR'''は、それぞれアルキル基又はアリアル基を表わし、R<sup>4</sup>は低級アルキル基、アルコキシ基、ジアルキルアミノ基から選ばれた置換基の1～3個を有していてもよいフェニル★

★基、R<sup>5</sup>はシクロヘキシル基を表わす）で表わされる光学活性ホスフィノピロリジン化合物を用いることを特徴とする、一般式〔3〕

【化4】



（式中のPh、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>は前記の意味を有し、※は不斉炭素を表わす）で表わされる光学活性な3-アミノ-1-フェニルプロパノール類の鉍酸塩の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は医薬品製造中間体として有用な光学活性な3-アミノ-1-フェニルプロパノール類の鉍酸塩の製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】一般に光学活性な[R]-(+)-3-アリアルオキシ-3-フェニルプロピルアミン類はラセミ体よりも優れた薬理作用を有することが知られている。3-アリアルオキシ-3-フェニルプロピルアミン類は3-アミノ-1-フェニルプロパノール類より容易に製造出来、光学活性な3-アミノ-1-フェニルプロパノール類を用いれば、光学活性な3-アリアルオキシ-3-フェニルプロピルアミン類が製造出来ることは公知である（Y. Gao, K. B. Sharpless, 50

J. Org. Chem., 53, 4081 (1988)）。

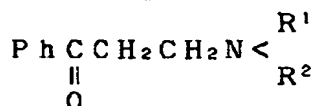
【0003】光学活性な3-アミノ-1-フェニルプロパノール類の製造方法としては従来以下に記述する方法等が知られている。桂皮アルコールをいわゆるシャープレス酸化して光学活性な2,3-エポキシ桂皮アルコールとし、これをRed-A1で還元して1,3-ジオールとし、1位をメシル化後、アミンと反応させることによる方法（Y. Gao, K. B. Sharpless, J. Org. Chem., 53, 4081 (1988)）。3-クロロプロピオフェノンを触媒として光学活性なオキシアゾボロリジンの存在下ボラン還元して光学活性な3-クロロ-1-フェニルプロパノールとし、ヨウ化ソーダで処理後、アミンと反応させる方法（E. J. Corey, G. A. Reichard, Tetrahedron Lett., 30, 5207 (1989)）。3-フェニル-3-オキソプロピオン酸エステルを発酵法により光学活性な3-ヒドキシ-3-フェニ

3

ルプロピオン酸エステルとし、アミド化後、還元する方法 (A. Kumar, D. H. Ner, S. Y. Dike, Tetrahedron Lett., 32, 1901 (1991))。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、前記の方法は触媒としての光学活性体の効率が悪かったり、高価な光学活性体を多量に必要としたり、高価な還元剤を\*



【1】

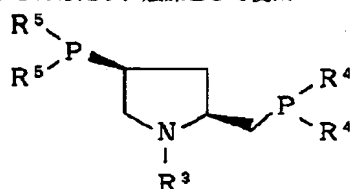
【0007】(式中 Phはフェニル基であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> はそれぞれ異なるか又は同一である、水素原子、炭素数1~4である低級アルキル基又はベンジル基を表わす) で表わされる1-フェニル-3-アミノプロパノン類の鉍酸塩を、不斉水素化するにあたり、触媒として使※

※用する金属錯体化合物における配位子として、一般式

【2】

【0008】

【化6】



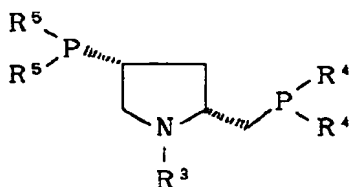
【2】

【0009】又は、一般式【2'】

★【化7】

【0010】

★



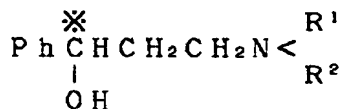
【2'】

【0011】(式中、R<sup>3</sup> は水素原子、-COR'、-COOR''、-CONHR''' であり、R'、R'' 及び R''' は、それぞれアルキル基又はアリール基を表わし、R<sup>4</sup> は低級アルキル基、アルコキシ基、ジアルキルアミノ基から選ばれた置換基の1~3個を有していてもよいフェニル基、R<sup>5</sup> はシクロヘキシル基を表わす) で☆

☆表わされる光学活性ホスフィノピロリジン化合物を配位子として用い不斉水素化を行ったところ、高効率的に、光学純度の高い一般式【3】

【0012】

【化8】



【3】

【0013】(式中のPh、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> は前記の意味を有し、※は不斉炭素を表わす) で表わされる光学活性な3-アミノ-1-フェニルプロパノール類の鉍酸塩を製造しようのを見だし本発明を完成した。

【0014】本発明で使用する前記一般式【2】又は【2'】で表わされる光学活性ピロリジンビスホスフィン化合物において、式中のR<sup>3</sup> は水素原子、-COR'、-COOR''、-CONHR''' であり、R'、R'' 及びR''' は、それぞれアルキル基 又はアリール

基であり、アルキル基の例としてはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>のアルキル基、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基等があげられ、アリール基の例として、フェニル基、ピリジル基があげられる。これらのアルキル基又はアリール基は、置換基として弗素や塩素のハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アミノ基又はアルコキシ基などを有することができる。R<sup>4</sup> は、低級アルキル基、アルコキシ基、ジアルキルアミノ基から選ばれた置換基の

5

1~3個を有していてもよいフェニル基であり、例えば、フェニル、4-(ジメチルアミノ)フェニル、2-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3, 5-ジメチル-4-メトキシフェニル、2-トリル、4-トリル、3, 5-ジメチルフェニル基があげられる。R<sup>5</sup>はシクロヘキシル基である。

【0015】本発明に係る前記一般式〔2〕又は〔2'〕で表わされる光学活性ピロリジンビスホスフィン化合物の具体的な例としては、(2S, 4S)-N-tert-ブトキシカルボニル-2-ジフェニルホスフィノメチル-4-ジシクロヘキシルホスフィノピロリジン、(2S, 4S)-N-アセチル-2-ジフェニルホスフィノメチル-4-ジシクロヘキシルホスフィノピロリジン、(2S, 4S)-N-メチルカルバモイル-2-ジフェニルホスフィノメチル-4-ジシクロヘキシルホスフィノピロリジン、(2S, 4S)-N-メトキシカルボニル-2-ジフェニルホスフィノメチル-4-ジシクロヘキシルホスフィノピロリジン、(2S, 4S)-N-フェノキシカルボニル-2-ジフェニルホスフィノメチル-4-ジシクロヘキシルホスフィノピロリジン、(2R, 4R)-N-メチルカルバモイル-2-ジフェニルホスフィノメチル-4-ジシクロヘキシルホスフィノピロリジン、(2S, 4S)-N-メチルカルバモイル-2-ビス(3, 5-ジメチルフェニル)ホスフィノメチル-4-ジシクロヘキシルホスフィノピロリジン、(2S, 4S)-N-tert-ブトキシカルボニル-2-ビス(2-メトキシフェニル)ホスフィノメチル-4-ジシクロヘキシルホスフィノピロリジン、(2S, 4S)-N-tert-ブトキシカルボニル-2-ビス(3-メトキシフェニル)ホスフィノメチル-4-ジシクロヘキシルホスフィノピロリジン、(2S, 4S)-N-tert-ブトキシカルボニル-2-ビス(4-メトキシフェニル)ホスフィノメチル-4-ジシクロヘキシルホスフィノピロリジン、(2S, 4S)-N-tert-ブトキシカルボニル-2-ビス(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィノメチル-4-ジシクロヘキシルホスフィノピロリジン等を挙げることが出来、これらの化合物は、本発明者らが先に特許出願した方法(特開昭64-19085、特開平2-131493)により製造することが出来る。

【0016】本発明で用いる触媒は、前記一般式〔2〕又は〔2'〕で表わされる光学活性ピロリジンビスホスフィン化合物を配位子とするロジウムなどの金属錯体であり、このものは、例えば、光学活性ピロリジンビスホスフィン化合物と、1価のロジウムのオレフィン錯体とから容易に調製することができる。1価のロジウムのオレフィン錯体としては、例えば、ロジウム-1, 5-シクロオクタジエン-クロル錯体、ロジウム-1, 5-シクロオクタジエン-テトラフルオロホウ酸錯体、ロジウム-1, 5-シクロオクタジエン-ヘキサフロリン酸

6

錯体、ロジウム-ノルボルナジエン-クロル錯体を挙げることができる。触媒の調製は、反応系内に直接光学活性ピロリジンビスホスフィン化合物とロジウムのオレフィン錯体とを加えてもよく、光学活性ピロリジンビスホスフィン化合物とロジウムのオレフィン錯体を不活性溶媒中で配位させて触媒を調製したものを使用することもできる。さらには、上記触媒調製時に、不活性ガス雰囲気下、トリフロロ酢酸銀、トリフロロ酢酸テトラブチルアンモニウム、パーフロプロピオン酸テトラブチルアンモニウム、クロロジフロロ酢酸テトラブチルアンモニウム等の塩を加えて、新たな錯体としたものも使用できる。ロジウムと光学活性ピロリジンビスホスフィン化合物の比は1対0.5~5であり、好ましくは1対1~2である。

【0017】使用する配位子である光学活性ピロリジンビスホスフィン化合物の2, 4位の配位により、水素化して得られる化合物の配位が決定され、前記一般式〔2〕で表わされる立体配位が(2S, 4S)の配位子を用いれば(R)体を得られ、一般式〔2'〕で表わされる立体配位が(2R, 4R)の配位子を用いれば(S)体を得られる。

【0018】本発明の方法によって不斉水素化される前記一般式〔1〕で表わされる1-フェニル-3-アミノプロパノン類において、Phはフェニル基である。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>はそれぞれ異なるか又は同一である、水素原子、炭素数1~4である低級アルキル基又はベンジル基であり、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンジル基を挙げることが出来る。1-フェニル-3-アミノプロパノン類の鉍酸塩は例えば、特開平2-218661の方法や、本発明者らが新たに開発した方法(参考例に記述)により容易に製造できる。

【0019】ロジウムと1-フェニル-3-アミノプロパノン類〔1〕の鉍酸塩のモル比は1対100~1,000,000であり、還元速度、光学純度を勘案しその割合を選択する。本反応で用いる1-フェニル-3-アミノプロパノン類〔1〕の鉍酸塩を構成する鉍酸は、塩酸、臭化水素酸、硫酸等を挙げることが出来、好ましくは塩酸である。

【0020】本反応で使用する溶媒はメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類、又は水とアルコール類の混合溶媒が好ましい。不斉水素化は水素圧1~150気圧、温度0~150℃、時間0.5~100時間で行うことが出来る。不斉水素化反応後、溶媒を留去し、又はしないうまま、水を加え光学活性な3-アミノ-1-フェニルプロパノール類〔3〕の鉍酸塩を溶解した後、濾過することにより、触媒を回収することができる。不斉水素化反応液、又は上記濾液を濃縮乾固すれば光学活性な3-アミノ-1-フェニルプロパノール類〔3〕の鉍酸塩結晶を得ることが出来る。

【0021】

【発明の効果】本発明の方法は従来の光学活性な3-アミノ-1-フェニルプロパノール類の製造方法に比べ、極めて少量の触媒を用い、効率よく得られることから特に工業的製造法として有用である。

【0022】

【実施例】以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0023】

【実施例1】ロジウム-1, 5-シクロオクタジエン-10 クロル錯体1.23mg、(2S, 4S)-N-メチルカルバモイル-2-ジフェニルホスフィノメチル-4-ジシクロヘキシルホスフィノピロリジン(MCCPM) 3.1mgを、脱ガスしたメタノール5mlにアルゴン雰囲気下溶解する。その1.25ml、及び脱ガスしたメタノール20ml、1-フェニル-3-ベンジルメチルアミノプロパノール塩酸塩362mgを100mlオートクレーブに入れ、30気圧の水素圧とし、50℃で48時間攪拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧濃縮し白色固体の(R)-3-ベンジルメチルアミノ-1-フェニルプロパノール塩酸塩をほぼ化学収率100%で得た。<sup>1</sup>H-NMRでカルボニル基が100%還元されていることを確認した。光学純度の決定は塩酸塩に0.5N苛性ソーダを加え、エーテルで抽出し塩酸塩フリーとし、塩化ベンゾイルで処理してベンゾエートとし、これをダイセル社製キラルセルOJを用い、イソプロパノール:n-ヘキサン=1:9を1.0ml/分、UV 254nmで行い、(R)-3-ベンジルメチルアミノ-1-フェニルプロパノールとして90.8%eeであることを確認した。(以下、実施例2~6においても上記と同様な方法で光学純度を決定した)

【0024】

【実施例2】実施例1においてMCCPMの代わりに(2S, 4S)-N-メチルカルバモイル-2-ビス(3, 5-ジメチルフェニル)ホスフィノメチル-4-ジシクロヘキシルホスフィノピロリジン(MCCXM) 3.3mgを用いた以外は同様の操作を行い、(R)-3-ベンジルメチルアミノ-1-フェニルプロパノール塩酸塩をほぼ化学収率100%で得た。<sup>1</sup>H-NMRでカルボニル基が100%還元されていることを確認した。光学純度は81.9%eeであった。

【0025】

【実施例3】実施例1においてMCCPMの代わりに(2S, 4S)-N-tert-ブトキシカルボニル-2-ジフェニルホスフィノメチル-4-ジシクロヘキシルホスフィノピロリジン(BCPM) 3.4mgを用いた以外は同様の操作を行い、(R)-3-ベンジルメチルアミノ-1-フェニルプロパノール塩酸塩をほぼ化学収率100%で得た。<sup>1</sup>H-NMRでカルボニル基が100%還元されていることを確認した。光学純度は8

2.5%eeであった。

【0026】

【実施例4】実施例1において1-フェニル-3-ベンジルメチルアミノプロパノール塩酸塩の代わりに1-フェニル-3-メチルアミノプロパノール塩酸塩250mgを用いた以外は同様の操作を行い、(R)-3-メチルアミノ-1-フェニルプロパノール塩酸塩をほぼ化学収率100%で得た。<sup>1</sup>H-NMRでカルボニル基が100%還元されていることを確認した。光学純度は79.8%eeであった。

【0027】

【実施例5】実施例2において1-フェニル-3-ベンジルメチルアミノプロパノール塩酸塩の代わりに1-フェニル-3-メチルアミノプロパノール塩酸塩250mgを用いた以外は同様の操作を行い、(R)-3-メチルアミノ-1-フェニルプロパノール塩酸塩をほぼ化学収率100%で得た。<sup>1</sup>H-NMRでカルボニル基が100%還元されていることを確認した。光学純度は71.4%eeであった。

【0028】

【実施例6】実施例3において1-フェニル-3-ベンジルメチルアミノプロパノール塩酸塩の代わりに1-フェニル-3-メチルアミノプロパノール塩酸塩250mgを用いた以外は同様の操作を行い、(R)-3-メチルアミノ-1-フェニルプロパノール塩酸塩をほぼ化学収率100%で得た。<sup>1</sup>H-NMRでカルボニル基が100%還元されていることを確認した。光学純度は67.5%eeであった。

【0029】

【参考例】

1-フェニル-3-メチルアミノプロパノール塩酸塩の合成

1-フェニル-3-ベンジルメチルアミノプロパノール(13.0g)とエチレングリコール(6.8g)をベンゼン(50ml)に溶解し、p-トルエンスルホン酸1水和物(13.6g)を加え水分離装置をつけ4時間還流煮沸した。氷冷下、10N苛性ソーダ水溶液を加えアルカリ性とした後、水(60ml)を加え分液する。水層部はエーテル(50ml×3回)で抽出し、先のベンゼン層と合わせ無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。これをメタノール(100ml)に溶解し、5%パラジウム-炭素(7g)を加え水素雰囲気下室温で20時間攪拌した。触媒を濾去後、減圧濃縮した。これをベンゼン(10ml)に溶解し、30%塩酸(50ml)を加え室温で2時間攪拌した。氷冷下、10N苛性ソーダ水溶液を加えアルカリ性とした後、ベンゼン(100ml×3回)で抽出し、更にエーテル(50ml×3回)で抽出し、先のベンゼン層と合わせ無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。これをエーテル(120ml)に溶解し、塩化水素ガスを吹き込んだ。減圧濃

(6)

特開平5-70412

9

10

縮後、エーテル(100ml)を加え数分攪拌後傾斜法で溶媒を除き減圧濃縮、乾燥した。これをシリカゲルカラムクロマト精製(展開溶媒:ジクロロメタン/メタノール=20/1)し、白色固体の1-フェニル-3-メチルアミノプロパノン塩酸塩3.0gを得た。融点12

5~128℃、 $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  
2.67 (3H, s,  $\text{NCH}_3$ ), 3.23-3.73  
(4H, m,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), 7.17-7.62,  
7.78-8.01 (5H, m, Ar-H).